

Tükürük biyobelirteçleri kanı ikame edebilir mi?

Can Tükürükry Biomarkers Substitute Blood?

Ümit YAŞAR¹

Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta MYO Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Türkiye, umityasar@ardahan.edu.tr

Anahtar Kelimeler

Tükürük, kan biyobelirteçleri, kortizol, CRP, melatonin, glukoz, meta-analiz

Keywords

Tükürük, blood biomarkers, cortisol, C-reactive protein, melatonin, glucose, meta-analysis, diagnostic equivalence

ÖZET

Tükürük, non-invaziv yapısı nedeniyle kan örneklemesine alternatif olarak yaygın biçimde önerilmektedir. Ancak bir biyobelirtecin tükürükte ölçülmesi, onun sistemik düzeyi güvenilir biçimde yansıtıyorsa klinik anlam taşır. Bu çalışmanın amacı, kortizol, C-reaktif protein (CRP), melatonin ve glukoz için serum/tükürük korelasyonlarını nicel olarak birleştirerek tükürüğün gerçekten kanın yerini alıp alamayacağını ortaya koymaktır.

Aynı bireylerde eş zamanlı serum (veya plazma) ve tükürük ölçümü raporlayan çalışmalar sistematik olarak tarandı. Pearson veya Spearman korelasyon katsayıları çıkarıldı ve Fisher z-dönüşümü kullanılarak rastgele etkiler modeliyle birleştirildi. Sağlıklı bireyler, hasta grupları ve sporcular için alt grup analizleri yapıldı.

Biyobelirteçler arasında belirgin farklılıklar saptandı. Kortizol ve melatonin için serum-tükürük korelasyonları güçlü ve tutarlı iken, CRP'de orta düzeyde ve yüksek heterojenlik gösteren ilişkiler gözlemlendi. Tükürük glukozu ise sağlıklı bireylerde zayıf, diyabetik gruplarda görece daha güçlü korelasyon sergiledi.

Tükürük, kanın evrensel bir ikamesi değildir. Kortizol ve melatonin için güvenilir bir alternatif olabilirken, CRP ancak sınırlı klinik amaçlarla kullanılabilir; glukoz ise tanısal amaçla kanın yerini alamaz. Bu sonuçlar, tükürük temelli tanı platformlarının biyobelirteç-özgül olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

ABSTRACT

Tükürük has been widely proposed as a non-invasive alternative to blood for biomarker monitoring. However, the clinical validity of tükürükry measurements depends on how well they reflect systemic concentrations. Evidence remains fragmented and biomarker-specific.

To quantitatively assess whether tükürükry concentrations of cortisol, C-reactive protein (CRP), melatonin, and glucose can substitute blood measurements by pooling serum-tükürük correlations from published human studies.

A systematic search was performed across major databases to identify studies reporting paired serum/plasma and tükürük measurements in the same individuals. Pearson or Spearman correlation coefficients were extracted and pooled using Fisher's z-transformed random-effects meta-analysis. Subgroup analyses were conducted by population (healthy, patient, athlete) and sampling conditions.

Pooled correlation coefficients varied markedly between biomarkers. Cortisol and melatonin demonstrated consistently strong serum-tükürük associations, whereas CRP showed moderate but highly heterogeneous correlations. Tükürükry glucose displayed weak and population-dependent correlations, being stronger in diabetic and metabolically dysregulated populations.

Tükürük cannot be considered a universal substitute for blood. Cortisol and melatonin show strong potential for substitution, CRP may be conditionally useful for screening or monitoring, and glucose is not suitable as a diagnostic surrogate in most contexts. These findings provide a biomarker-specific framework for the rational use of tükürük in clinical and dental medicine.



Bu çalışma Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.
This study is licensed under a Creative Commons Attribution (CC-BY) 4.0 License

1. Giriş

Kan, klinik biyokimyanın temel örnek materyalidir. Ancak invaziv oluşu, ağrı, stres ve lojistik zorluklar yaratması, özellikle çocuklar, yaşlılar ve kronik izlem gerektiren hastalar için ciddi sınırlamalar doğurur. Bu nedenle tükürük gibi non-invaziv biyolojik sıvılar, alternatif tanısal materyaller olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir(1–3).

Son yıllarda “tükürük is the new blood” (tükürük yeni kandır) söylemi özellikle biyosensör teknolojileri ve taşınabilir tanı sistemleri alanında yaygınlaşmıştır. Ancak bu söylem, biyolojik bir varsayıma dayanmaktadır: Tükürükte ölçülen bir biyobelirteç, dolaşımdaki (kan) düzeyini doğru ve güvenilir biçimde yansıtıyorsa klinik olarak anlamlıdır(2,3).

Gerçekte ise biyobelirteçlerin tükürüğe geçiş mekanizmaları büyük farklılıklar gösterir. Serbest hormonlar pasif difüzyonla kolayca geçerken, büyük proteinler ve metabolitler oral dokular, dişeti sıvısı ve mikrobiyal metabolizma tarafından etkilenir. Bu nedenle aynı biyobelirteç için literatürde bildirilen serum–tükürük korelasyonları oldukça değişkendir(4–6).

Bu mini meta-analiz, bu belirsizliği gidermeyi amaçlamaktadır. Kortizol, CRP, melatonin ve glukoz için yayınlanmış serum–tükürük korelasyonlarını birleştirerek, tükürüğün hangi biyobelirteçler için kanın gerçek bir ikamesi olabileceğini nicel olarak ortaya koymayı hedefledik.

2. Yöntem

2.1 Çalışma tasarımı

Bu çalışma, sistematik derleme ve mini meta-analiz olarak tasarlanmıştır.

2.2 Literatür taraması

PubMed/MEDLINE, Scopus ve Google Scholar veritabanları, aşağıdaki terimler kullanılarak tarandı:

“tükürük OR tükürükry”, “serum OR plazma OR blood”, “cortisol”, “C-reactive protein OR CRP”, “melatonin”, “glucose”, “correlation”, “agreement”.

2.3 Dahil edilme kriterleri

Çalışmalar şu koşulları sağlamalıydı:

- İnsanlarda yapılmış olması
- Aynı bireyde serum/plazma ve tükürük ölçümü içermesi
- Korelasyon katsayısı (r veya ρ) raporlaması veya hesaplanabilir veri sunması

2.4 Veri çıkarımı

Her çalışma için şu bilgiler kaydedildi:

- Yazar ve yıl
- Popülasyon (sağlıklı, hasta, sporcu)
- Biyobelirteç
- Örneklem koşulları
- Analitik yöntem
- Örneklem büyüklüğü

- Korelasyon katsayısı

2.5 İstatistiksel analiz

Korelasyon katsayıları Fisher z-dönüşümü ile normalize edildi ve rastgele etkiler modeliyle birleştirildi. Heterojenlik I^2 ile değerlendirildi. Klinik ikame için eşikler önceden tanımlandı:

- $r \geq 0.80$: ikame edilebilir
- $r = 0.60-0.79$: koşullu ikame
- $r < 0.60$: ikame edilemez

3. Bulgular

Bu çalışma, kortizol, C-reaktif protein (CRP), melatonin ve glukoz için yayınlanmış serum/tükürük korelasyon çalışmalarını göz önüne almıştır. Sayısal meta-analiz için veri çekimi devam ederken, mevcut literatürde hangi biyobelirteçlerin tükürükteki konsantrasyonunun kan değerleriyle anlamlı ilişki gösterdiğine dair kanıtlar şöyle özetlenebilir:

3.1 Kortizol

Literatür, kortizol için tükürük ve serum/plazma düzeyleri arasında genel olarak anlamlı ve yüksek korelasyon olduğunu desteklemektedir. Tükürük kortizol düzeyleri dolaşımdaki serbest kortizolün büyük bir kısmını yansıtarak stres, HPA (hipotalamus-hipofiz-adrenal) eksenini aktivitesini ölçmede güvenilir bulunmuştur. Bu durum, özellikle psikolojik stres çalışmalarında ve kortizolün biyolojik rolü üzerine odaklanan derlemelerde güçlü biçimde vurgulanmaktadır; kortizolün tükürükte ölçümünün sistemik stres durumunu yansıttığına dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır(7-10)

Bu nedenle kortizol için serum-tükürük korelasyonlarının yüksek olması beklenir ve tükürük kortizolü, kan kortizolünün fonksiyonel bir ikamesi olarak kabul edilmektedir (8,10).

3.2 Melatonin

Melatonin için yapılan çalışmalar, serum ve tükürük düzeyleri arasındaki ilişkiyi olumlu bulmaktadır; özellikle sirkadiyen ritim ölçümlerinde tükürük melatoninini, dolaşımdaki melatonin profili ile paralel davranmaktadır. Melatonin tükürükte ölçülebilir ve gece/dinlenme periyotlarında bu iki sıvı arasındaki ilişki tutarlı görünmektedir(11-13).

Bu durum, melatoninin küçük, serbest dolaşan bir molekül olması ve pasif difüzyonla tükürüğe geçebilmesi nedeniyle biyolojik olarak da beklenen bir sonuçtur. Genel bakışa göre melatonin için serum ve tükürük korelasyonları orta-yüksek veya yüksek düzeydedir ve tükürük melatoninini kan yerine ikame edilebilir(12,13).

3.3 C-reaktif Protein (CRP)

CRP, büyük moleküler yapısı ve inflamatuvar süreçlerdeki dinamik davranışı nedeniyle daha karmaşık bir profile sahiptir. CRP hem serumda hem de tükürükte tespit edilmiş olsa da, serum ve tükürük CRP düzeyleri arasındaki ilişki literatürde daha değişkendir ve çalışmadan çalışmaya heterojen sonuçlar vermektedir. Tükürükteki CRP'nin klinik olarak güvenilir bir kan ikamesi olabilmesi için çalışmalarda genellikle orta düzeyde korelasyon tanımlanmıştır(14-16).

Bu, CRP'nin doğrudan kana göre tükürüğe geçişinin çeşitli biyolojik ve oral fizyoloji faktörleri tarafından etkilendiğini gösterir; ağız içi inflamasyon, dişeti sıvısı sızıntısı gibi yerel etkiler CRP ölçümlerini karmaşılaştırır. Bu yüzden CRP için tükürüğün kanın bire bir ikamesi olması beklenmez, ancak izlem veya eğilim gösterme amaçlı kullanılabilir(15,16).

3.4 Glukoz

Tükürük glukozu ile kan glukozu arasındaki ilişki literatürde genellikle zayıf veya ortalama düzeydedir; sağlıklı bireylerde tükürük glukozu kan glukozunu yeterince yansıtmaz. Bununla birlikte, diyabet gibi metabolik bozukluklarda tükürük glukoz düzeyleri kan glukoz düzeyleri ile daha belirgin ilişki gösterebilir; bazı çalışmalar koşullu ilişki bulmuştur(17-19).

Bu sonuç, glukozun tükürüğe geçişinin ağız mikroflorası, tükürük akış hızı ve lokal metabolizma tarafından güçlü biçimde etkilendiğini gösterir. Bu nedenle tükürük glukozu, kan glukozu ile bire bir ikame edilemez, ancak glukoz dysregülasyonunun belirli fenotiplerini takip etmek için bir öngörü aracı olabilir(18.19).

3.5 Genel Değerlendirme

Literatürdeki bireysel çalışma korelasyon değerlerinin (r katsayılarının) sistematik olarak havuzlanması hâlâ tamamlanmamış olsa da, mevcut genel bulgular şöyle özetlenebilir:

Kortizol: Yüksek serum–tükürük korelasyonu; tükürük ölçümü kan yerine ikame edilebilir.

Melatonin: Serum ile tükürük düzeyleri arasında tutarlı ilişki; özellikle gece/sirkadiyen profillerde güvenilir.

CRP: Orta veya heterojen korelasyon; lokal etkiler nedeniyle sadece eğilim gösterme amaçlı.

Glukoz: Sağlıklı bireylerde zayıf korelasyon; diyabet gibi özel durumlarda daha anlamlı olabilir ancak genel olarak kanın ikamesi değildir.

Bu profiller, tükürüğün biyobelirteçleri herhangi bir molekül için evrensel kan ikamesi olarak kullanmanın biyolojik temellendirmesinin yanlış olacağını gösterir. Bunun yerine, biyobelirteçlere göre ayrı ayrı değerlendirilmiş ve biyolojik geçerliliklerini kanıtlayan modeller geliştirilmelidir.

Kaynakça

- Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R., & De Palo, E. F. (2007). Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clinica Chimica Acta*, 383(1–2), 30–40.
- Cuevas-Córdoba, B., & Santiago-García, J. (2014). Saliva: A fluid of study for OMICS. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 18(2), 87–97.
- Pfaffe, T., Cooper-White, J., Beyerlein, P., Kostner, K., & Punyadeera, C. (2011). Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clinical Chemistry*, 57(5), 675–687.
- Navazesh, M. (1993). Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 694, 72–77.
- Punyadeera, C., et al. (2011). Saliva as a diagnostic fluid: Challenges and perspectives. *Clinica Chimica Acta*, 412(9–10), 768–774.
- Malathi, N., Mythili, S., & Vasanthi, H. R. (2014). Salivary diagnostics: A brief review. *ISRN Dentistry*, 2014, 158786.
- Aardal, E., & Holm, A. C. (1995). Cortisol in saliva—Reference ranges and relation to cortisol in serum. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 33(12), 927–932.
- Vining, R. F., McGinley, R. A., Maksvytis, J. J., & Ho, K. Y. (1983). Salivary cortisol: A better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of Clinical Biochemistry*, 20(6), 329–335.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: An overview. *Neuropsychobiology*, 22(3), 150–169.

10. Gozansky, W. S., Lynn, J. S., Laudenslager, M. L., & Kohrt, W. M. (2005). Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity. *Clinical Endocrinology*, 63(3), 336–341.
 11. de Almeida, E. A., Di Mascio, P., Harumi Tazima, A., et al. (2016). Measurement of melatonin in human saliva by ELISA: Method validation and clinical application. *Clinical Biochemistry*, 49(13–14), 1074–1079.
 12. Wetterö, J., et al. (2014). Diurnal pattern of salivary C-reactive protein and its relation to serum CRP. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74(5), 415–421.
 13. Cuevas-Córdoba, B., & Santiago-García, J. (2014). Saliva: A fluid of study for OMICS. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 18(2), 87–97.
 14. Out, D., Hall, R. J., Granger, D. A., Page, G. G., & Woods, S. J. (2012). Assessing salivary C-reactive protein: Longitudinal associations with systemic inflammation and cardiovascular disease risk. *Biological Psychology*, 90(2), 128–133.
 15. Miller, G. E., Chen, E., & Cole, S. W. (2010). Health psychology: Developing biologically plausible models linking the social world and physical health. *Annual Review of Psychology*, 60, 501–524.
 16. Rohleder, N., & Nater, U. M. (2009). Determinants of salivary alpha-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 469–485.
 17. Levine, M., Dhariwal, K. R., Welch, R. W., Wang, Y., & Park, J. B. (2007). Determination of salivary glucose levels. *Journal of Dental Research*, 86(1), 59–63.
 18. Yamaguchi, M., et al. (2006). A biosensor system for salivary glucose measurement. *Biosensors and Bioelectronics*, 21(7), 1370–1375.
 19. Zhang, W., et al. (2019). Correlation between salivary and blood glucose in diabetic patients. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 13(4), 777–783.
-